

<https://helda.helsinki.fi>

Diabeteslääkkeet ja sydän- ja verisuonitautien ennuste - pitkä ja mutkainen tie

Niskanen, Leo

2017

Niskanen , L 2017 , ' Diabeteslääkkeet ja sydän- ja verisuonitautien ennuste - pitkä ja mutkainen tie ' , Duodecim , Vuosikerta. 133 , Nro 15 , Sivut 1391-1396 . <
<http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo13847> >

<http://hdl.handle.net/10138/297955>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Leo Niskanen

Diabeteslääkkeet ja sydän- ja verisuonitautien ennuste – pitkä ja mutkainen tie

Valtimosairaudet ovat tyypin 2 diabeteksen merkittävin komplikaatio. Niille altistavat insuliiniresistenssi ja hyperglykemia, joita hoitamalla on ajateltu voitavan estää sydän- ja verisuonitauteja. Vaikka lääkehoito pienentää verengluukoosipitoisuuksia, se saattaa myös vaikuttaa sydänsairauksien ennusteeseen. Tällaiset vaikutukset eivät yleensä ilmene lyhytkestoisissa myyntilupatutkimuksissa. Erityisesti insuliiniherkiste rosiglitasoniin liittyneet turvallisuushuolet johtivat siihen, että diabeteslääkkeiden valtimosairauturvallisuudelle asetettiin tiukat viranomaisvaatimukset. Käytännössä myyntiluvan jälkeisillä turvallisuustutkimuksilla pitää osoittaa, että lääkkeellä ei ole suuren riskin potilailla haitallisia vaikutuksia tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Päätetapahtumana on MACE eli sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohaveri. Asetelman vuoksi tutkimusten odotusarvo on samankaltaisuus (noninferiority) eli käytännössä se, ettei lääke ole muita huonompi. Uusimmat inkretiinivalmisteet ovat osoittautuneet sydämelle turvallisiksi. Myyntiluvallisilla empagliflotsiinilla ja liraglutidilla on osoitettu myös merkittävä suojaava vaikutus, jota ei kokonaan selitä niiden verengluukoosipitoisuutta pienentävä vaikutus.

Tuskin kukaan lääkäri on välttynyt huomaamasta, että diabeteslääkkeiden sydänvaikutuksia on esitelty näyttävästi. Suuri sydän- ja verisuonitautien esiintyvyys ja kuolleisuus on tyypin 2 diabetekselle tunnusmerkkinen ominaisuus. Tyypin 2 diabeteksen hoidon keskeinen paradigma perustuu ajatukseen siitä, että insuliiniresistenssi ja hyperglykemia altistavat sydän- ja verisuonitaukeille. Hyperglykemia on valtimosairauden riskitekijä, mutta verengluukoosipitoisuuden intensiivinen hoito ei ole osoittanut vastaavaa ennustevaikutusta ainakaan tautia pitempään sairastaneilla (1,2).

Hyperglykemian hoidossa joudutaan taudin etenevän luonteen vuoksi käyttämään useampia eri valmisteita, ja vaikka kaikki valmisteet vaikuttavat suotuisasti hyperglykemiaan (HbA_{1c} laskee), eri valmisteiden turvallisuus sydämelle on ollut pitkään epäselvä. Epävarmuutta lisänneiden tutkimustulosten saattamana viranomaisvaatimukset ovat johtaneet käytäntöön,

jossa uusien diabeteslääkkeiden myyntiluvan edellytyksenä on sydän- ja verisuonitautiturvallisuuden osoittaminen päätetapahtumatutkimuksella (CVOT = cardiovascular outcome trial). Tällaisen tutkimuksen keskeinen päätetapahtuma on sydän- ja verisuonitautitapahtumien (sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohaveri) yhdistelmä MACE (major adverse cardiovascular event).

Juuret juontavat puolen vuosisadan taakse

Yksi viime vuosisadan kiistellyimmistä tutkimuksista oli harvojen enää muistama UGDP-tutkimus (University Group Diabetes Program) 1960-luvulta (3). Siinä tyypin 2 diabetesta sairastavat satunnaistettiin sulfonyyliurea-, biguanidi- tai insuliinipohjaiseen hoitoon. Yllättävä tulos oli sydänkuolleisuuden ylimäärä sulfonyyliureaa (tolbutamidi) saaneessa ryhmässä verrat-

Ydinasiat

- » Sydän- ja verisuonitaudit ovat tyypin 2 diabeteksen merkittävän komplikaatio.
- » Varhain aloitetun hyperglykemian hoidon teho sydänsairauksien estossa on selkeä.
- » Lääkehoito pienentää verengluukoosipitoisuuksia, ja sillä saattaa olla vaikutuksia sydänsairausennusteeseenkin.
- » Päätetapahtumatutkimuksilla pyritään ensisijaisesti osoittamaan, että lääkkeillä ei ole haitallisia ennustevaikutuksia tyypin 2 diabeetikoille, joiden sydän- ja verisuonitautien riski on suuri.
- » Uudemmat valmisteet ovat osoittaneet sydämelle turvallisiksi, ja empagliflotsiinin ja liraglutidin on myös osoitettu suojaavan sydänsairauksilta.

tuna biguanidia (metformiini tai fenformiini) ja insuliinia saaneisiin ryhmiin. Tutkimuksessa oli paljon menetelmällisiä heikkouksia, ja tutkijoita kritisoitiin voimakkaasti. Vaikka tutkimustuloksiin ei uskottu, ei niitä myöskään kumottu (3).

Osien tilannetta korjasi odotettu UKPDS-tutkimus (UK Prospective Diabetes Study), jossa 4 200 keski-ikäistä tyypin 2 diabeetikkoa, joiden diabetes oli vastikään todettu, satunnaistettiin tehostetun tai niin sanotun tavanomaisen hoidon ryhmään (4). Tehostetun ja tavanomaisen hoidon välille saatiin noin 0,9 %:n ero HbA_{1c}:n pitoisuudessa kymmenen vuoden seurannassa. Mikrovaskeleiden muutosten kehittyminen väheni merkittävästi tehostetun hoidon ryhmässä, mutta hyperglykemian hoidon sydänvaikutukset havaittiin kuitenkin parhaiten pitkällä aikavälillä eli tutkimuksen päättymisen jälkeisessä kymmenvuotisseurannassa, jossa HbA_{1c}-pitoisuudet olivat suunnilleen samansuuruiset molemmissa ryhmissä (noin 7,7 %). Alun perin tehostetun hoidon ryhmässä sydäninfarktin (15 %) ja kokonaiskuolleisuuden määrä (13 %) oli merkittävästi vähäisempää kuin tavanomaisen hoidon ryhmässä (2).

Koska hyperglykemian tehostettu hoito näytti suotuisalta, arveltiin, että mitä tiukempi tasapaino, sitä parempi. Useissa tutkimuksissa pyrittiin useiden eri lääkkeiden yhdistelmillä tiukkaan

hoitotasapainoon tehostetun hoidon ryhmässä (1,2). Tulokset olivat kuitenkin yllättäviä – kuolleisuus ei vähentynyt vaan pysyi ennallaan tai jopa lisääntyi tehostetun hoidon ryhmässä. Syy tähän on epäselvä. Yksi mahdollisuus saattoi olla se, että käytetyllä lääkehoidolla oli sydän- ja verisuonitautiriskiä lisääviä haittavaikutuksia, joista ehkä keskeisin oli lääkkeen aikaansaama hypoglykemia.

Rosiglitasonitutkimusten seurauksena uudet määräykset diabeteslääkkeiden sydänturvallisuudelle

Diabeteksen hoidon uusia lääkinnovaatioita saatiin odotella pitkään. Markkinoille tuli 1990-luvulla insuliiniherkiste rosiglitasoni, joka vaikuttaa sitoutumalla PPAR gamma -tumareseptoriin ja lisäämällä lukuisten geenien aktiivisuutta. Rasvakudoksessa stimulaatio sai aikaan rasvasolujen dedifferentiaation ja insuliinin vaikutuksen tehostumisen. Rosiglitasoni oli myyntimenestys, kunnes vuonna 2007 ilmestyi pääosin myyntilupatutkimuksiin pohjautuva tutkijalähtöinen meta-analyysi. Siinä todettiin sydäninfarktin todennäköisyyden lisääntyneen merkittävästi rosiglitasonin käytön yhteydessä ja sydänkuolleisuudenkin suurentuneen (5).

Rosiglitasonin myyntilupaa jatkettiin, ja totuutta sen vaikutuksista sydän- ja verisuonitautitapahtumiin haettiin avoimesta, satunnaistetusta 4 447 tyypin 2 diabetespotilasta käsittäneestä RECORD-tutkimuksesta (6,7). Tutkimusasetelmaan liittyvien ongelmien takia odotukset olivat turhia (8).

RECORD-tutkimuksen ongelmat johtivatkin vaatimuksiin myyntiluvan jälkeisten turvallisuustutkimusten paremmasta suunnittelusta. Lisätutkimusnäytön perusteella Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea suositti rosiglitasonin myyntiluvan peruuttamista, ja valmiste poistettiin Suomen markkinoilta 8.11.2010 (8). Pioglitasoni jäi markkinoille ja on nykyisin ainoa markkinoilla oleva insuliiniherkiste. Episodin opetus oli, että verengluukoosipitoisuuden (HbA_{1c}) pienentämisestä huolimatta lääkkeellä voi olla haitallisia vaikutuksia, jotka eivät tule selkeästi ilmi lyhytkestoisissa myyntilupatutkimuksissa. Sama päätelmä olisi voitu tehdä jo 1960-luvun UGDP-tutkimuksen perusteella. Pioglitasoni oli rosiglitasonia vähemmän

tutkittu vaikutusmekanismiltaan samanlainen insuliiniherkiste. Sen myyntilupa säilyi, mutta tätäkin päätöksentekoa varjosti epäily tunnetun riskin korvaamisesta tuntemattomalla. Niinpä Yhdysvaltain lääkeviranomaisen FDA antoi 2008 ohjeistuksen diabeteslääkkeiden myyntiluvan edellytyksistä, jota seurasi Euroopan lääkeviraston samankaltainen ohjeistus (9,10). Näiden ohjeistusten myötä alkoi uusi aikakausi diabeteslääkkeiden sydän- ja verisuonivaikutusten selvittämisessä.

Mitä viranomaisvaatimukset merkitsevät?

Ohjeistukset ovat luoneet pohjan nykytilanteelle. Keskeisten periaatteiden tiedostaminen on edellytys tulosten tulkinneille. Kaikissa kliinisten myyntilupatutkimusten suunnitteluvaiheissa (vaiheiden 2 ja 3 tutkimukset) on oltava riippumaton kardiovaskulaaristen tapahtumien arviointikomitea. Näiden tapahtumien luokitteluperusteiden pitää noudattaa kaikissa tutkimuksissa yhtenäistä tulkitsemiskäytäntöä. Päätetapahtumien määritelmiä yhdenmukaistettiin ottamalla käyttöön useamman sydän- ja verisuonitautitapahtuman yhdistelmä (MACE). Sydämen vajaatoiminnan merkitystä päätetapahtumana ei tässä vaiheessa valitettavasti osattu huomioida.

Tutkimusten analysoinnin statistisia vaatimuksia yhdenmukaistettiin, ja meta-analyysissä piti kyetä vertaamaan hoitoa lumelääkitykseen tai vertailuhoitoon. Tärkeä vaatimus oli, että myyntilupatutkimusten meta-analyysissä asetettiin tiukat vaatimukset hoidon riskisuhteelle (sydän- ja verisuonitautitapahtumariski tutkimushoidolla vs vertailuryhmä) ja sen 95 %:n luottamusväleille.

Myyntilupatutkimusten kysymysasetelmien vuoksi edellä mainittujen vaatimusten saavuttaminen on vaikeaa. Käytännössä tilanne on se, että myyntilupatutkimusten tapahtumien riskisuhde tutkitavan lääkkeen ja vertailuhoidon välillä on noin yksi, ja riskisuhteen ylempi luottamusväli ylittää todennäköisesti lukeman 1,3 ”maagisen” rajan (mutta jää alle 1,8:n). Tällöin päätetapahtumatutkimus on tehtävä myyntiluvan myöntämisen jälkeen eli käytännössä myyntilupa myönnetään ”ehdollisena”.

Keskeistä näissä päätetapahtumatutkimuksissa on se, että niiden painopiste on lääkehoidon

sydänturvallisuuden osoittamisessa. Kohderyhmä ovat suuren riskin diabetespotilaat. Tutkimuslääke- ja vertailuryhmissä on pyrittävä suunnilleen samansuuruiseen glukoositasapainoon, ja kaikkien tutkittavien muut sydän- ja verisuonitautien riskitekijät hoidetaan yleisten hoitosuosituksen mukaisin periaattein. Molemissa ryhmissä pyritään siis suunnilleen samaan glukoositasapainoon, verenpaineeseen ja kolesterolipitoisuuteen. Näin erot ryhmien sydäntapahtumissa eivät johtuisi sekoittavista tekijöistä vaan tutkimuslääkkeen ominaisuuksista. Näin odotusarvo ryhmien sydäntapahtumien määrässä on samankaltaisuus (noninferiority).

Päätetapahtumatutkimusten opetukset

Diabeteksen globaalin merkityksen konkretisoidessa lääkekehitys kiihtyi kovaa vauhtia, ja kun tähän yhdistyivät edellä mainitut vaatimukset, seurasi suuri määrä päätetapahtumatutkimuksia. Toki ennen päätetapahtumamääritelmän ”aikakautta” ilmaantui vastaavia ennustetutkimuksia, joiden ongelma kuitenkin oli riittämätön voima tai päätetapahtumien määritelmien horjuvuus. PROactive-tutkimuksessa insuliiniherkiste pioglitatsonia verrattiin tavanomaiseen hoitoon (11). Pioglitatsonin kannalta lohdullisesti ensisijainen päätetapahtuma väheni ei-merkittävästi 10 %:lla, mutta lisäksi todettiin toissijaisen, sydän- ja verisuonitautitapahtumia läheisesti vastanneen päätetapahtuman merkitsevä 16 %:n väheneminen. Toisaalta sydämen vajaatoiminta lisääntyi, joten kokonaishyöty jäi avoimeksi.

HEART2D-TRIAL-tutkimuksessa verrattiin perus- ja ateriainsuliinipohjaista hoitostrategiaa, mutta tutkimuksen voima oli riittämätön (12). BARI 2D -tutkimus selvitti diabeetikoiden kaavoan hoidon ennusteellista merkitystä sepelvaltimotaudin yhteydessä ja alaosiossa satunnaistettiin suuren riskin potilaat saamaan insuliinia tai insuliiniherkistettä. Päätetapahtumissa ei todettu eroja ryhmien välillä (13).

Insuliinihoidosta on käytössä hyvin tehty ORIGIN-tutkimus, jonka potilasmäärä oli suuri. Tutkituilla potilailla oli prediabetes tai varhainen tyypin 2 diabetes sekä riskitekijöitä. Glargiini-insuliinihoitoa verrattiin standardihoitoon (lähinnä metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmään) sydäntapahtumien estämisessä.

Ryhmien välillä ei todettu eroja ensi- eikä toissijaisissa päätetapahtumissa, joten glargiini-insuliinia voidaan pitää turvallisena hoitomuotona (14). Glargiini-insuliinin konsentroitu versio (300 yksikköä/ml) on ollut markkinoillamme toista vuotta, eikä siltä vaadittu omaa päätetapahtumatutkimusta. Sen sijaan degludekinsiiliinista sellainen vaadittiin (DEVOTE). Juuri julkaistu DEVOTE-tutkimus osoittaa samanarvoisuuden glargiini-insuliiniin verrattuna (15).

Inkretiinit vaikuttavat aterioinnin aikaansaaman verenglukoosipitoisuuden suurenemisen yhteydessä erittämällä ohutsuolen L-soluista GLP-1:tä (glukagonin kaltainen peptidi 1), joka stimuloi haiman beetasolujen insuliinieritystä ja vähentää alfasolujen glukagonieritystä. Hormonin puoliintumisaika on vain pari minuuttia, mutta sen fysiologisia vaikutuksia voidaan pidentää joko suoraan GLP-1-reseptoria stimuloimalla (inkretiinimimeetit, pistoshoito) tai hidastamalla GLP-1:n hajoamista inkretiinitesteilla (dipeptididipeptidaasi 4:n estäjät, tablettivalmisteet). Inkretiiniryhmän lääkkeiden päätetapahtumatutkimukset olivat kuitenkin ensimmäiset, jotka valmistuivat edellä mainitun ohjeistuksen mukaan (TAULUKKO).

Ensimmäiset neljä massiivista päätetapahtumatutkimusta näistä valmisteista (saksagliptiini, alogliptiini, sitagliptiini ja inkretiinimimeetti liksisenatidi) osoittivat varsin odotetusti samankaltaisuuden (TAULUKKO) (16–19). Ensisijainen päätetapahtuma oli yhtenevästi sydän- ja verisuonitautitapahtuma. Tutkimusten kohderyhmissä oli eroja, mutta kaikkien lopputulos oli siis sama. Kun lähtökohdat otetaan huomioon, olivat tulokset odotetun kaltaisia ja osoittivat lääkeryhmän turvallisuuden sydämelle vertailuhoitoon nähden.

Empagliflotsiinin ja liraglutidin yllättävä positiivinen ennustevaikutus

Uusin lääkeryhmä diabeteksen hoidossa on natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT-2) estäjät, jotka laskevat glukoosin munaiskynnystä estämällä glukoosin ja natriumin takaisinoton alkuvirtsasta. Lääkkeen vaikutusmekanismi on insuliinista riippumaton, eikä se herättänyt markkinoille tullessaan kovinkaan suuria intohimoja. Alkuvuosi 2015 olikin synk-

kä, kun lääkeryhmästä annettiin useampikin lääketurvavaroite (euglykeeminen ketoasidoosi, luustomuutokset), mutta sitten kaikki muuttui. Ennustetutkimuksen tulosten nostama innostuksen aalto sekoittui hämmennykseen sydäntautisuojaan vaikutusmekanismien merkillisyydestä. Syyskuussa 2015 julkistettiin EMPA-REG OUT-COME -tutkimuksen tulokset (TAULUKKO) (20).

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli sydän- ja verisuonitautitapahtuma. Näiden esiintyminen väheni kolmen vuoden seuranta-aikana merkitsevästi (14 %), ja sydän- ja verisuonitautikuoleman riski pieneni erittäin merkitsevästi (38 %) (TAULUKKO). Sydäninfarktit ja aivohaverit eivät sen sijaan vähentyneet. Yksittäisistä toissijaisista päätetapahtumista erittäin merkitsevästi vähenivät kokonaiskuolleisuus (32 %) ja sydämen vajaatoiminta (35 %). Ryhmien sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden erot ilmaantuivat varsin nopeasti. Mutta mikä olikaan mekanismi? Hyperglykemian (TAULUKKO, kohta HbA_{1c}) pieni ero ei oikein selitä saatua tulosta, joten muiden lääkkeelle ominaisten mekanismien selvittely korostuu. Näitä voivat olla muun muassa pieni hypoglykemiariski, painon väheneminen ja verenpaineen lasku, natriumretention helpottaminen tai vasodilaatio. Kiivas tutkimus selvittää asiaa lähivuosina.

Pian edellisen tutkimuksen jälkeen saatiin uutta positiivista näyttöä, kun LEADER-tutkimuksen tulokset julkistettiin (TAULUKKO) (21). Liraglutidihoito vähensi ensisijaista sydän- ja verisuonitautitapahtumaa 13 %:lla ja sydän- ja verisuonitautikuoleman riskiä 22 %:lla (TAULUKKO). Vähenemä oli tilastollisesti merkitsevä. Riskisuhteen luottamusvälin yläraja jäi alle yhden, joten tässäkin yhteydessä pystyttiin osoittamaan tutkimushoidon paremmuus, vaikka tulosten samankaltaisuus oli suunnittelun lähtökohta. Ei-tappavan sydäninfarktin ja aivohaverin vähenemät eivät olleet merkitseviä. Liraglutidihoitoa saaneiden potilaiden kuolemantapausten määrä oli 15 % pienempi kuin lumehoitoa saaneiden. Myöskään liraglutidihoidon kardiovaskulaarisista suojamekanismeista ei ole varmuutta, sillä erot ryhmien riskitekijöissä ja HbA_{1c}-arvoissa olivat pieniä.

Varsin pian LEADER-tutkimuksen jälkeen julkistettiin ennustetutkimus kerran viikossa otettavasta GLP-1-analogista semaglutidista (valmisteella ei ole myyntilupaa), jossa myös

TAULUKKO. Keskeiset CVOT-tutkimukset – asetelma, potilaskuvaus ja keskeinen tulos.

	SAVOR-TIMI	EXAMINE	TECOS	ELIXA	EMPA-REG	LEADER	SUSTAIN-6
Asetelma	Saksagliptiini vs lume	Alogliptiini vs lume	Sitagliptiini vs lume	Liksisenatidi vs lume	Empagliflottiini vs lume	Liraglutidi vs lume	Semaglutidi vs lume
Potilaiden lukumäärä	16 492	5 380	14 671	6 068	7 020	9 340	3 297
Potilastyyppi	T2D + suuri riski	T2D + akuutti sepelvaltimotautitapahtuma	T2D + suuri riski	T2D + akuutti sepelvaltimotautitapahtuma	T2D + suuri riski	T2D + suuri riski	T2D + suuri riski
Seuranta-aika (v)	2,1	1,5	3	2	3,1	3,8	2,1
Ikä, ka. (v)	65,1	61	65,5	60,0	63,1	64,2	64,7
Painoindeksi (kg/m ²)	31	28,7	30,2	30,1	30,6	32,5	32,8
HbA _{1c} (%)	8,0	8,0	7,2	7,7	8,1	8,7	8,7
HbA _{1c} :n muutos (%) (aktiivinen hoito vs lume)	-0,2	-0,36	-0,29	-0,27	-0,54	-0,4	-0,7
Diabeteksen kesto (v)	10,3	7,3	11,6	9,2	57 %:lla ≥ 10 v	12,8	13,9
Naisia (%)	33	32	29	31	29	35,8	39,3
Sydäninfarkti (%)	38	88	43	83	47	31	32,5
Tupakoi (%)	15,6	14	11	11,7	13	12,1	54,7 %:lla tupakointihistoria
MACE:n riskisuhte (luottamusväli)	1,00 (0,89–1,12)	0,96 (yläraja ≤ 1,16)	0,98 (0,88–1,09)	1,02 (0,80–1,17)	0,86 (0,74–0,99)	0,87 (0,78–0,97)	0,74 (0,58–0,95)
Sydän- ja verisuonitautikuoleman riskisuhte (luottamusväli)	1,03 (0,87–1,22)	0,85 (0,66–1,10)	1,03 (0,89–1,19)	0,98 (0,78–1,22)	0,62 (0,49–0,77)	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)

T2D = tyypin 2 diabetes, MACE = sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohaveri

osoitettiin lääkehoidon paremmuus – tässä tutkimuksessa sydän- ja verisuonitautitapahtumien osatekijöistä vähenivät nimenomaan ei-tappavat sydäninfarktit ja aivohaverit eli hämmäntävästi eri osatekijät kuin LEADER-tutkimuksessa (**TAULUKKO**) (22). Juuri julkaistun CANVAS-tutkimuksen mukaan SGLT2-estäjä kanagliflottiini (ei kaupan Suomessa) esti merkittävästi sydän- ja verisuonitautitapahtumia (23).

Lopuksi

Hyperglykemian hoidon vahva näyttö on liittynyt nimenomaan diabetekseen liittyvien mikrovaskulaaristen komplikaatioiden estoon, mutta tyypin 2 diabeteksen merkittävimmän komplikaation, sydän- ja verisuonitautien, estämisen osalta hoidon merkitys on epäselvä. Pitkän odo-

tuksen jälkeen diabeteksen lääkehoidon turvallisuudesta sydänsairauksien kannalta on kuitenkin saatu vahvaa näyttöä – ainakin uudempien lääkkeiden osalta.

Vaikka keskeisestä peruslääkkeestä metformiinista ei ole näin vahvaa näyttöä, sen asemaa ensisijaisena lääkkeenä eivät uudemmat tulokkaat horjuta. On ilmeistä, että empagliflottiinilla ja liraglutidilla on pleiotrooppisia suojaavikutuksia niiden potilaiden hoidossa, joiden riski sydän- ja verisuonitaukeille on suuri. Se, onko kyse näiden lääkkeiden yksilöllisistä tai luokkavaikutuksista, selviää lähivuosina, mutta sitä ennen on muistettava aiemmat kokemukset – samankin ryhmän eri aineilla on erilaiset haitat ja ennusteprofiilit. On myös otettava huomioon, että nämä sydän- ja verisuonitautitapahtumien yhdistelmät ovat keinoitekoisia päätetapahtumia,

jonka osatekijöillä, kuten sydäninfarktilla, aivo-
haverilla tai sydänperäisellä äkkikuolemalla, on
useimmiten erilainen patofysiologia.

Kuuma mutta avoin kysymys on, mikä on
SGLT-2:n estäjän ja inkretiinimimeetin yhteis-
käytön merkitys – valistuneista arvauksista ei ole
pulaa. Sydän- ja verisuonitautien suojanäyttö on
osoitettu tutkimalla tyypin 2 diabeetikoita, joi-
den riski on suuri. Voidaanko tulokset yleistää
laajempaan potilasjoukkoon, jonka riski on pie-
nempi? Ainakin lääkeshoidon turvallisuustiedot

voidaan yleistää, mutta se, paraneeko sydänsai-
rauksien ennuste samassa suhteessa, on vielä
avoin kysymys. Näiden valmisteiden käyttöaihe-
han on tyypin 2 diabeetikoiden hyperglykemian
hoito. ■

LEO NISKANEN, LKT, dosentti, ylilääkäri
HUS Vatsakeskus, endokrinologia ja diabetologia

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (HILA), luentopalkkio (Boehringer Ingelheim
Astra Zeneca, Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca, Eli Lilly, MSD),
korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk)

KIRJALLISUUTTA

1. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, ym. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
2. Rönnemaa T. Tyypin 2 diabeteksessa hyperglykemian hoitotavoite on yksilöllinen. *SIC* 2013;3:14–7.
3. Cornfield J. The University Group Diabetes Program: a further statistical analysis of the mortality findings. *JAMA* 1971; 217:1676–87.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, ym. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
5. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–71.
6. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, ym. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28–38.
7. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, ym. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125–35.
8. Leskinen H, Palva E. Mitä opimme rosiglitazonin tarinasta? *Duodecim* 2011; 127:960–1.
9. Guidance for industry: Diabetes mellitus – evaluation cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. U.S Department of Health and Human services 2008. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. European Medicines Agency 2010. www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500073570.pdf.
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, ym. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone clinical trial in macroVascular events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–89.
12. Raz I, Wilson PW, Strojek K, ym. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381–6.
13. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, ym. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 2013;128:785–94.
14. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, ym. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–28.
15. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, ym. Efficacy and safety of deludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 12.6.2017. DOI 10.1056/NEJMoa1615692.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, ym. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
17. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, ym. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067–76.
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, ym. Effect of Sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
19. Pfeffer MA, Claggett B, Rafael D, ym. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–57.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, ym. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
22. Marso SP, Bain SC, Consoni A, ym. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, ym. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 12.6.2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

SUMMARY

The effect of antidiabetic drugs on the prognosis of cardiovascular diseases – a long and winding road

Arterial diseases are the most significant complication of type 2 diabetes. Predisposing factors include insulin resistance and hyperglycemia, treatment of which has been thought to prevent cardiovascular diseases. Although medication reduces blood glucose levels, it may also have an effect on the prognosis of cardiac disease. Such effects generally are not manifested in short-term pre-marketing studies. The safety concerns associated with insulin sensitizer rosiglitazone resulted in stringent regulatory requirements for the arterial disease safety of antidiabetic drugs. In practice, post-marketing safety studies with high risk patients are required to prove that the drug does not have adverse effects compared with the conventional treatment. The endpoint is MACE, i.e. cardiac death, non-fatal myocardial infarction, or stroke. Owing to the setting, the expected value of the studies is “noninferiority”. The latest incretin products have proven safe for the heart. The licensed products empagliflozin and liraglutide have also shown a significant protective effect that is not well explained by their blood glucose reducing effect.